

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Über den Einfluß induzierter, akuter Hypercalcämie auf die Rektummotilität

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Eckart Düker
aus
Bad Polzin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 2. 1970

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn
Professor Dr.med.L.Demling, an des-
sen Klinik ich die Versuche für die-
se Arbeit ausführen durfte. Ganz be-
sonders danken möchte ich Herrn
Oberarzt Priv.Doiz.Dr.med.R.Otten-
jann für die Überlassung des The-
mas und seine tatkräftige Unter-
stützung.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2 - 6
Ergebnisse	7 - 16
Diskussion	17 - 21
Zusammenfassung	21
Literaturangaben	22 - 25
Lebenslauf	

In den letzten Jahren wurde wiederholt der Einfluß extracellulärer Elektrolytkonzentrationen auf inkretorische und exkretorische Drüsen untersucht. So konnte Douglas im Tierversuch nachweisen, daß erhöhte extracelluläre Ca-Konzentrationen bei Anwesenheit von Acetylcholin sowohl eine verstärkte Abgabe von Katecholaminen aus den Nebennieren bewirkt (16) als auch die Sekretion der Glandula submaxillaris stimuliert, Magnesium jedoch eine gegenüber dem Calcium antagonistische Wirkung besitzt (15).

Magensaftuntersuchungen am Menschen zeigten, daß parenterale Ca-Zufuhr mit nachfolgender Hypercalcämie die gastrale Säure- und Pepsinsekretion steigert (1, 2, 26). Das läßt vermuten, daß die beim Hyperparathyreoidismus gehäuft auftretenden peptischen Ulcera durch die vorhandene Hypercalcämie ausgelöst werden (25). Ob die bei diesem Krankheitsbild auftretende Obstipation ebenfalls durch den erhöhten Ca-Serumspiegel verursacht wird, wurde unseres Wissens bisher noch nicht experimentell bestätigt. Vorliegende Arbeit untersucht den Einfluß induzierter, akuter Hypercalcämie auf die Rektummotilität des Menschen.

METHODIK

Der Einfluß intravenös injizierten Calciums mit nachfolgender Hypercalcämie auf die Rektummotilität unter Ruhebedingungen wurde bei 16 Versuchspersonen und seine Wirkung auf die durch Magnesium verminderte Rektummotilität bei 10 VP untersucht. Alle VP waren Klinikpatienten und ihr durchschnittliches Alter betrug 48 Jahre.

Durch ein Rektoskop wurde den nüchternen Versuchspersonen (nicht abgeführt, kein Reinigungseinlauf) zwei an ihren Spitzen mit je einem kleinen, wassergefüllten Ballon versehene Cournand-Katheter (innerer Durchmesser: 1 mm) eingeführt. Sie waren so zusammengebunden, daß die ihnen aufgesetzten Ballons 5 cm auseinander lagen. Unter Sicht wurde dann das Rektoskop bei Zurücklassung der Katheter in situ removed und diese über einen Druckwandler (Statham strain gage pressure transducer) an je einem Elektromanometer (Hellige), das mit einem Zweikanalschreibhebelgerät verbunden war, angeschlossen. Der Ballon des am weitesten eingeführten Katheters lag bei unseren VP zwischen 15 und 25 cm oberhalb des Anus. 15 Minuten nach Einführung der Drucksonden begann die Messung, während der die VP möglichst entspannt in Rückenlage auf einer Liege ruhten.

Motilitätsmessung am spontan aktiven Darm, während Fruktoseinfusion und anschließender Ca-Dauerinfusion mit konsekutiver Hypercalcämie.

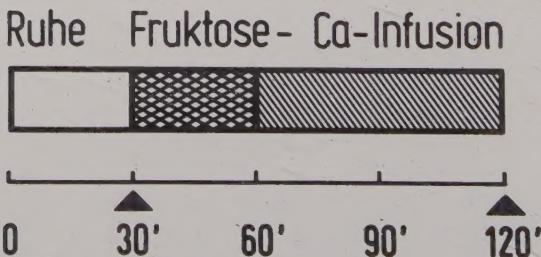


Abb. 1: Zeitlicher Versuchsablauf
 ▲ Bestimmung des Ca-Serumspiegels

30 Minuten lang wurde die Darmmotilität unter Ruhebedingungen, anschließend 30 Minuten lang während einer intravenösen 5%igen Fruktoseinfusion (Placebo) und schließlich 60 Minuten lang während einer intravenösen Dauerinfusion von Calcium (Calcium-Sandoz®) aufgezeichnet. Die Ca-Infusion erfolgte mittels einer Perfusionspumpe.

Tabelle I

Infundierte Ca-Menge und Ca-Serumspiegel (Mittelwerte und 95% Vertrauensgrenzen)

	Minuten nach Beginn der Ca-Infusion	
	0	60
Infundiertes Ca (in mg)		524 ± 92
Ca-Serumspiegel (in mval/l)	5,01 ± 0,12	6,29 ± 0,30

Der Serum-Ca-Spiegel wurde vor Anlegen der Placebo-Infusion und nach 60 Minuten Ca-Infusion kontrolliert. Im Mittel wurden 524 mg Calcium infundiert.

Motilitätsmessung bei Ca-Dauerinfusion nach und während einer Mg-Dauerinfusion.

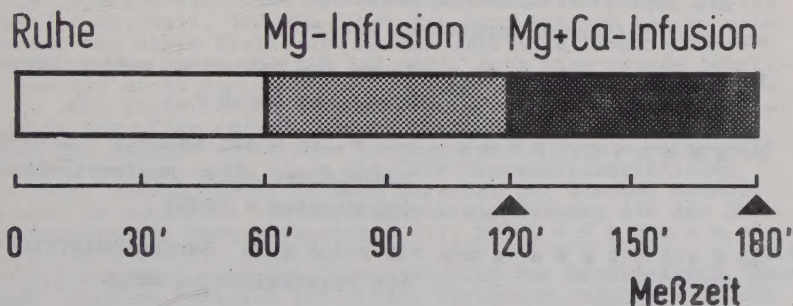


Abb.2: Zeitlicher Versuchsablauf
▲ Bestimmung des Ca-Serumspiegels

60 Minuten lang wurde die Motilität unter Ruhebedingungen, anschließend 60 Minuten lang bei einer intravenösen Infusion von ascorbinsaurem Magnesium (Magnorbin®) und schließlich 60 Minuten lang während gleichzeitiger Mg- und Ca-Infusion gemessen.

Tabelle II

Infundierte Ca-Menge und Ca-Serumspiegel (Mittelwerte und 95% Vertrauensgrenzen)

	Minuten nach Beginn der Ca-Infusion	
	0	60
Infundiertes Ca (in mg)		700 ± 51
Ca-Serumspiegel (in mval/l)	4,92 ± 0,30	6,58 ± 0,39

Der Ca- und Mg-Serumspiegel wurden vor Beginn, nach den ersten 60 Minuten und nach Beendigung der Mg-Infusion kontrolliert. Im Mittel wurden in den ersten 60 Minuten der Mg-Infusion 480 mg und in den zweiten 60 Minuten nochmals 400 mg Magnesium infundiert. Die durchschnittlich applizierte Ca-Menge betrug 700 mg Calcium.

Die Meßkurven wurden in Halbstundenperioden eingeteilt (7) und nach folgenden Parametern bewertet:

1. W e l l e n z a h l = Summe der Wellen an beiden Meßpunkten, dividiert durch 2.
2. A k t i v i t ä t s d a u e r in % der Meßzeit = Prozentuale Gesamtdauer aller registrierten Wellen.
(30 Minuten = 100%)
3. M i t t l e r e A m p l i t u d e = Durchschnittliche Höhe der Druckwellen in mmHg.

4. M o t i l i t ä t s i n d e x = Produkt aus Aktivitätsdauer
in % der Meßzeit und der mittleren
Amplitude.

Der Motilitätsindex ist ein Maß für
die Intensität der Darmaktivität. Er
entspricht in etwa dem Integral der
Meßkurve.

Ruhemotilität = gemessene Spontanaktivität vor den
intravenösen Infusionen.

Wellen von weniger als 1 mmHg (durch Atembewegung und Herz-
aktionen verursacht) wurden nicht gezählt. Ständige visuelle
Kontrolle erlaubte Wellen durch Körperbewegungen auszuschlies-
sen.

Die Ergebnisse wurden mit dem Zeichen-Rangsummentest nach
WILCOXON für Paardifferenzen statistisch ausgewertet.

Zur Messung der mechanischen Aktivität des Darmes werden
heute verschiedene Verfahren angewendet. Am einfachsten ist
die Messung intraluminaler Druckschwankungen mit g r o ß e n
B a l l o n s . Da sie jedoch über eine Dehnung die Darmmotili-
tät stimulieren, übermitteln sie kein echtes Motilitätsmuster
des spontan aktiven Darmes (10). Besser sind daher offen en-
dende Sonden, kleine Ballons oder radiotelemetrische Druck-
kapseln. Die o f f e n e n d e n d e n S o n d e n (open
ended tubes) sind im Colon deshalb nicht verwendbar, weil sie
schnell mit Darminhalt verstopfen. Ist diese Verstopfung nur
partiell, so führt sie zu einer nicht erkennbaren Verfälschung
der Meßkurve. Liegt ein völliges Verstopfen vor, so werden kei-
ne Druckwellen registriert (10, 11). Die r a d i o t e l e -
m e t r i s c h e n D r u c k k a p s e l n bieten zwar der
Versuchsperson ein hohes Maß an Bequemlichkeit (3, 17), haben
aber den Nachteil, daß sie durch den Darm wandern und so eine
Messung von einer Stelle des Darmes über eine längere Zeit-
spanne hinweg nicht möglich ist (10). Auch eine genaue Lokali-
sation ist nicht durchführbar (3). Der k l e i n e B a l -
l o n mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm mißt im Ge-
gensatz zur offen endenden Sonde nicht nur einen den Innen-
druck des Ballons erhöhenden Anstieg des im Darm vorliegenden
Druckes, sondern auch einen Teil der Darmwandkontraktionen,
die keine Druckänderung im Darm hervorrufen. Hierbei handelt
es sich um annähernd isotone Muskelkontraktionen des den Bal-
lon berührenden Darmwandbezirktes (11, 29). R ö n t g e n -
a u f n a h m e n , kombiniert mit D r u c k m e s s u n g e n
ermöglichen eine genauere Interpretation der Druckmessung. Über
einen längeren Zeitraum ist dieses Verfahren wegen der Gefahr
der Strahlenschädigung jedoch nicht durchführbar (10, 29).

Auf Grund der Vor- und Nachteile dieser verschiedenen Meß-
methoden maßen wir die Colonmotilität mit kleinen wasserge-
füllten Ballons. Das so erhaltene Motilitätsbild ist jedoch

nicht der echten Colonmotilität gleich. Simultane Messungen der Druckänderung und der mit der neuromuskulären Aktivität eines Organs korrelierenden elektrischen Potentialänderung - Untersuchungsmethoden, wie sie von Goodman am Ösophagus (21) und von Christensen am Dünndarm (5, 6) durchgeführt wurden - dürfte es vorbehalten sein, ein genaueres Bild der Colonmotilität aufzuzeigen und die Zuverlässigkeit der intraluminalen Druckmessung als Maß der Colonmotilität festzustellen.

ERGEBNISSE

Motilitätsmessung am spontan aktiven Darm, während Fruktose- infusion und anschließender Ca-Dauerinfusion mit konsekutiver Hypercalcämie.

Bei 16 Versuchspersonen stieg der Ca-Serumspiegel von durchschnittlich 5,01 mval/l vor Beginn auf 6,29 mval/l nach Beendigung der Ca-Infusion.

Bei der graphischen und tabellarischen Darstellung der erzielten Ergebnisse wird neben den mittleren Absolutwerten (siehe Tabelle 3) auf Grund der großen Schwankungen der Einzelwerte (siehe Abb.3) zusätzlich die durchschnittliche Motilitätsänderung in % angegeben (siehe Tabelle 4), da dieses Verfahren die individuelle Motilitätsänderung der einzelnen Probanden unter den verschiedenen Versuchsbedingungen berücksichtigt. Hierbei wurden bei jeder VP für die Placebo-Infusion sowie die Ca-Infusion in den einzelnen Parametern die Abweichungen zur Ruhemotilität prozentual errechnet und deren Mittelwerte bestimmt. Es ist verständlich, daß diese beiden verschiedenen Auswertungsverfahren auch unterschiedliche Ergebnisse brachten.

Während der Fruktoseinfusion (F) erfolgte bei 7 Probanden eine Verringerung, bei 9 eine Erhöhung der Wellenzahl und Aktivitätsdauer gegenüber der Ruhemotilität (R) (siehe Abb.3). Die Mittelwerte waren in allen Parametern etwa gleich denen unter Ruhebedingungen. Die Berechnung der Motilitätsänderung in % zeigt eine Erhöhung der Wellenzahl um 52%, der Aktivitätsdauer um 61% und des Motilitätsindex um 101%. Die statistische Auswertung ergab in allen Parametern keine signifikante Änderung.

Während der Ca-Infusion wurden folgende Ergebnisse beobachtet: Die Wellenzahl erhöhte sich von 12,3 (R) bzw. 12,1 (F) während der 60 Minuten der Ca-Infusion auf 19,2 ($P < 0,01$). Die durch-

schnittliche Motilitätsänderung betrug +109%. Unterteilt in Halbstundenperioden stieg während der ersten halben Stunde der Ca-Infusion die Wellenzahl um durchschnittlich 161% auf 23,2 ($P < 0,01$) und während der zweiten halben Stunde um durchschnittlich 57% auf 15,2 (N.S.).

Die Aktivitätsdauer in % der Meßzeit erhöhte sich entsprechend der Wellenzahl während der 60 Minuten der Ca-Infusion von 15,2% (R) bzw. 15,1% (F) auf 23,6% ($P < 0,05$). Die durchschnittliche Motilitätsänderung betrug +110%. Hierbei stieg während der ersten Halbstundenperiode der Ca-Infusionen die Aktivitätsdauer um durchschnittlich 171% auf 28,4% ($P < 0,01$), und während der zweiten Halbstundenperiode um durchschnittlich 50% auf 18,8% (N.S.).

Tabelle 3

Mittelwerte und 95% Vertrauensgrenzen aller Motilitätsparameter unter Ruhebedingungen, während Fruktose- und Ca-Infusion

	R	F	30'	60'
Wellenzahl	$\pm 12,3$ $\pm 6,5$	$\pm 12,1$ $\pm 6,5$	$\pm 23,2^{***)}$ $\pm 9,0$	$\pm 15,2$ $\pm 7,3$
Aktivitätsdauer in % der Meßzeit	$\pm 15,2$ $\pm 7,9$	$\pm 15,1$ $\pm 5,9$	$\pm 28,4^{***)}$ $\pm 10,0$	$\pm 18,8$ $\pm 8,7$
mittl. Amplitude in mmHg	$\pm 5,1$ $\pm 2,3$	$\pm 5,7$ $\pm 1,9$	$\pm 5,4$ $\pm 2,0$	$\pm 4,4$ $\pm 2,0$
Motilitäts- index	± 106 ± 88	± 94 ± 61	± 146 ± 57	± 87 ± 47

R = unter Ruhebedingungen

F = während Fruktoseinfusion

30' = während der ersten halben Stunde der Ca-Infusion

60' = während der zweiten halben Stunde der Ca-Infusion

***) $P < 0,01$

Die mittlere Amplitude (R = 5,1 mmHg; F = 5,7 mmHg) war während der ersten halben Stunde der Ca-Infusion mit 5,4 mmHg nicht signifikant verändert. Während der zweiten halben Stunde betrug sie nur 4,4 mmHg. Diese Abnahme war gegenüber der mittleren Amplitude unter Ruhebedingungen nicht signifikant, gegenüber der mittleren Amplitude während der Placebo-Infusion jedoch mit $P < 0,02$ und der während der ersten halben Stunde der Ca-Infusion mit $P < 0,05$ signifikant.

Tabelle 4

Durchschnittliche Motilitätsänderung in % während Fruktose- und Ca-Infusion (Mittelwerte und 95% Vertrauensgrenzen)

	F	30'	60'
Wellenzahl	+ 52 ± 73	+ 161 ± 93	+ 57 ± 41
Aktivitätsdauer	+ 61 ± 72	+ 171 ± 102	+ 50 ± 44
mittl. Amplitude	+ 24 ± 23	+ 26 ± 23	+ 4 ± 42
Motilitätsindex	+ 101 ± 100	+ 244 ± 154	+ 78 ± 109

Abkürzungen siehe Tabelle 3

Der Motilitätsindex erhöhte sich von 106 (R) bzw. 94 (F) während der 60 Minuten der Ca-Infusion auf 117 (N.S.). Die durchschnittliche Motilitätsänderung betrug +161%. Während der ersten Halbstundenperiode der Ca-Infusion stieg er um durchschnittlich 244% auf 146. Dieser Anstieg war gegen den Motilitätsindex der Ruhemotilität nicht signifikant, gegen den während der Fruktoseinfusion mit $P < 0,05$ gerade signifikant. Während der zweiten halben Stunde der Ca-Infusion belief sich der Motilitätsindex auf 87, wobei die durchschnittliche Motilitätsänderung +78% (N.S.) betrug.

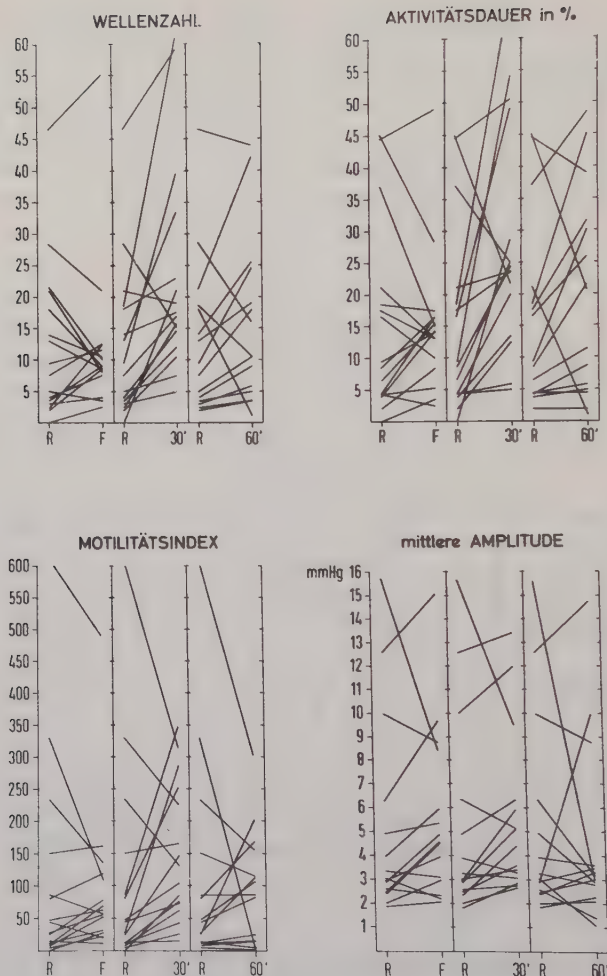


Abb. 3: Rektummotilität der einzelnen Probanden in Ruhe und nach den intravenösen Infusionen in allen Parametern. Während Fruktoseinfusion (F) keine nennenswerte Änderung der Motilität erkennen läßt, zeigt Ca-Infusion in der ersten halben Stunde (30') eine deutliche, in der zweiten halben Stunde (60') eine geringe Erhöhung der Wellenzahl und Aktivitätsdauer gegenüber der Ruhemotilität (R). Die mittlere Amplitude erscheint unverändert.

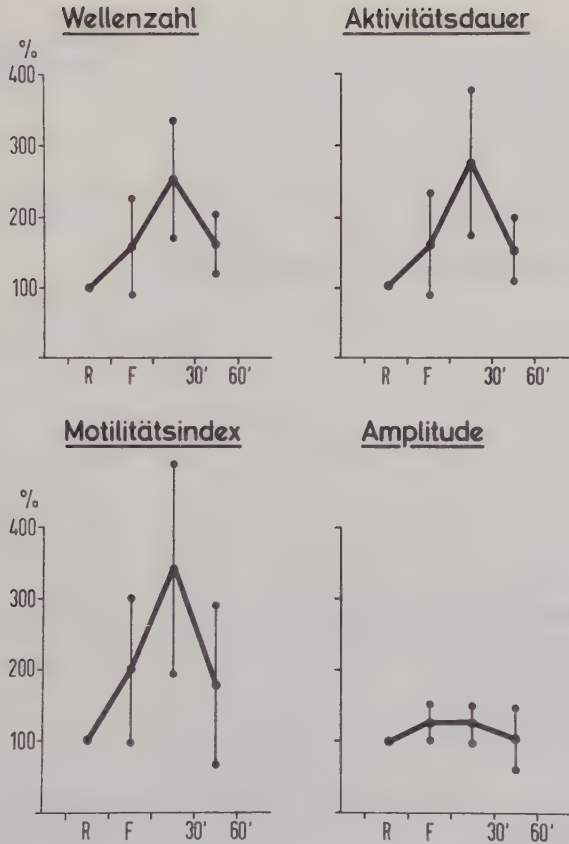


Abb. 4: Verhalten der Motilität (Mittelwerte und 95% Vertrauensgrenzen) während Fruktose- und Ca-Infusion in % der Ruhemotilität. Bei jedem Probanden wurde in allen Parametern die Motilität während der Fruktose- und Ca-Infusion in % der Ruhemotilität berechnet und der Mittelwert bestimmt. Abkürzungen siehe Tabelle 3

Abb. 5: Druckverlaufskurve eines Probanden in Ruhe und während
der intravenösen Infusionen
(Meßpunkt: 12 cm oberhalb des Anus)

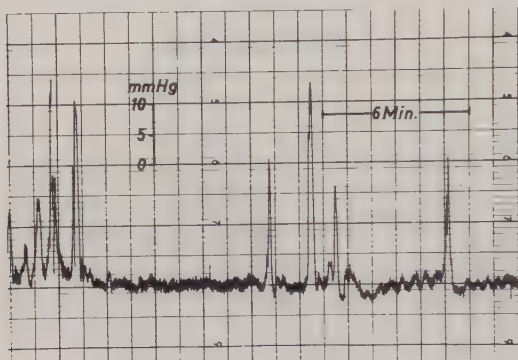


Abb. 5a

Druckaktive Ruhemotilität mit unregelmäßig auftretenden Wellen hoher Amplitude.

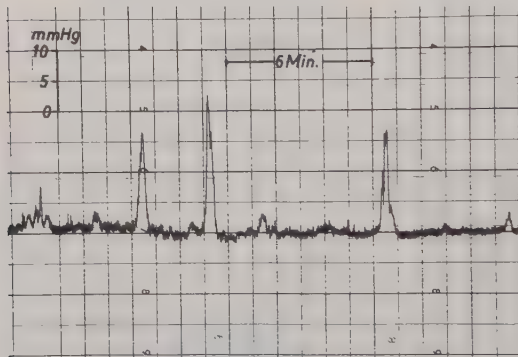


Abb. 5b

Motilität während Fruktoseinfusion mit einzelnen über die Meßperiode unregelmäßig verteilt auftretenden Wellen. Wellenzahl und Aktivitätsdauer sind gegenüber der Ruhemotilität etwas verringert.

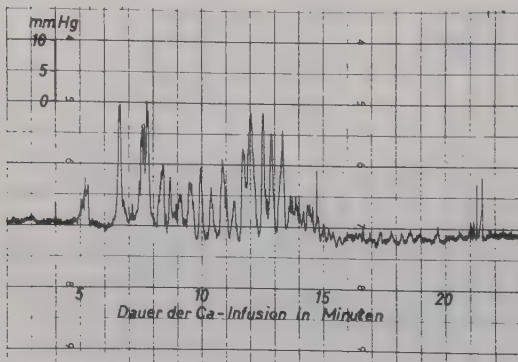


Abb. 5c

Motorische Aktivität während der 2. bis 23. Minute der Ca-Infusion. Die Wellenzahl ist auf Grund einer Aktivitätsperiode von 10 Minuten Dauer erhöht. (Die beiden Ausschläge in der 22. Minute sind durch Bewegungen der VP verursacht worden.)

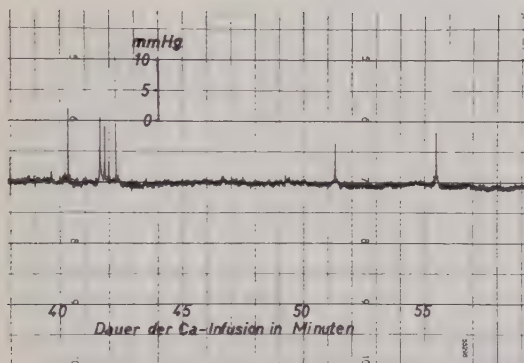


Abb.5d

Keine druckaktive Motilität ist in der 38.-59.Minute der Ca-Infusion feststellbar (Wellen in der 41.,42.,43. (Hustenstoß), 52. und 56.Minute sind Folge von Körperbewegungen des Probanden).

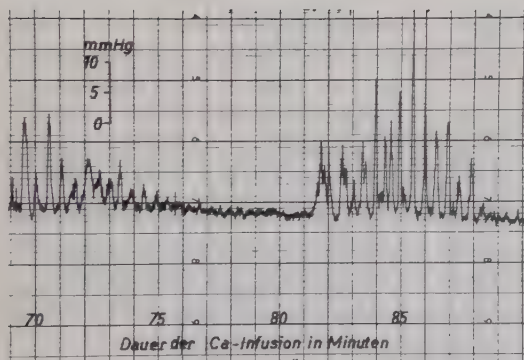


Abb.5e

Gesteigerte Motilität in der 69.-90.Minute der Ca-Infusion in Folge zweier Aktivitätsperioden.

Von den 16 Probanden zeigten während der Ca-Infusion 14 eine erhöhte Wellenzahl und 13 eine verlängerte Aktivitätsdauer. Diese Steigerung erfolgte bei 6 Probanden allein in den ersten, bei 5 in den ersten und zweiten, bei 2 allein in den zweiten 30 Minuten der Ca-Infusion. Die unterschiedliche Motilitätsintensität in den beiden Halbstundenperioden der Ca-Infusion (siehe Abb.4) dürfte damit zu erklären sein, daß während der Ca-Applikation die motorische Aktivität verstärkt in Perioden auftritt. Denn vor der Ca-Infusion zeigten 3 VP eine periodische Aktivität, 1 VP während der gesamten Meßzeit Aktivität (Alkoholabusus) und 12 VP einzelne über die Meßperiode verteilt auftretende Wellen. Während der Ca-Infusion hingegen verlief die Motilität bei 12 Probanden in Perioden, 2 hatten während der gesamten Meßzeit Aktivität und bei 2 VP traten einzelne über die Meßperiode verteilte Wellen auf. Somit erfolgte bei 9 Probanden während der Ca-Infusion ein Umschlag von einer annähernd gleichmäßigen Verteilung der Wellen zu periodischer Aktivität (siehe Abb.5). Häufigere und längere Perioden druckaktiver Motilität traten hierbei in der ersten halben Stunde der Ca-Infusion auf. Denn bei den 12 VP mit Aktivitätsperioden fielen 155 Minuten der periodischen Aktivität in die ersten 30 Minuten, jedoch nur 106 Minuten in die zweiten 30 Minuten der Ca-Infusion. Fünf Versuche, in denen die Ca-Wirkung über einen Zeitraum von mehr als 60 Minuten beobachtet wurde, zeigten in einer dritten Halbstundenperiode eine wesentliche Erhöhung der Wellenzahl und Aktivitätsdauer gegenüber der zweiten Halbstundenperiode (siehe auch Abb.5). Somit kann über den Zeitraum der größten Motilitätssteigerung während Ca-Infusion auf Grund unserer Versuchsdauer keine sichere Aussage gemacht werden. Hierzu bedarf es der Beobachtung der Ca-Wirkung über einen Zeitraum von mehr als 60 Minuten.

In einer weiteren Versuchsserie haben wir die Wirkung einer Ca-Infusion ohne konsekutive Hypercalcämie untersucht. Da sich nach 5 Versuchen keinerlei motilitätssteigernder Effekt andeutete, sahen wir von einer Fortsetzung der Untersuchungen ab. Bei einer Infusionsmenge von 360 mg Calcium zeigte nur eine der 5 VP eine geringere Erhöhung der motorischen Aktivität.

Motilitätsmessung bei Ca-Dauerinfusion nach und während einer
Mg-Dauerinfusion.

Bei 10 Versuchspersonen stieg der Mg-Serumspiegel von durchschnittlich 1,56 mval/l ($\pm 0,26$ mval/l) nach 60 Minuten Mg-Infusion auf 4,12 mval/l ($\pm 0,52$ mval/l) und betrug nach 120 Minuten Mg-Infusion 4,28 mval/l ($\pm 0,73$ mval/l). Während der Ca-Infusion stieg bei weiterhin erhöhtem Mg-Spiegel der Ca-Serumspiegel von durchschnittlich 4,9 mval/l auf 6,6 mval/l.

Tabelle 5

Durchschnittliche Motilitätsänderung in % während Mg- und
Ca-Infusion (Mittelwerte und 95% Vertrauensgrenzen)

	I	II	III	IV
Wellenzahl	- 52 ^{***}) ± 13	- 63 ^{***}) ± 16	- 79 ^{***}) ± 13	- 97 ^{***}) ± 4
Aktivitätsdauer in % der Meßzeit	- 56 ^{***}) ± 13	- 63 ^{***}) ± 19	- 82 ^{***}) ± 12	- 98 ^{***}) ± 3
mittl. Amplitude	- 21 ± 17	- 31 ± 30	- 57 ^{***}) ± 25	- 93 ^{***}) ± 11
Motilitätsindex	- 63 ^{***}) ± 15	- 69 ^{***}) ± 19	- 87 ^{***}) ± 13	- 99 ^{***}) ± 1

I - IV = aufeinanderfolgende Halbstundenperioden während der Mg-Infusion.

Die Ca-Infusion erfolgte in der dritten (III) und vierten (IV) Halbstundenperiode der Mg-Infusion.

***) $P < 0,01$

Während der Ca-Infusion dauerte die in der ersten Stunde der Mg-Infusion begonnene Hemmung der Rektummotilität weiter an. Unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen führte Calcium zu keiner Steigerung der motorischen Aktivität im Rektum und unseren Sigma.

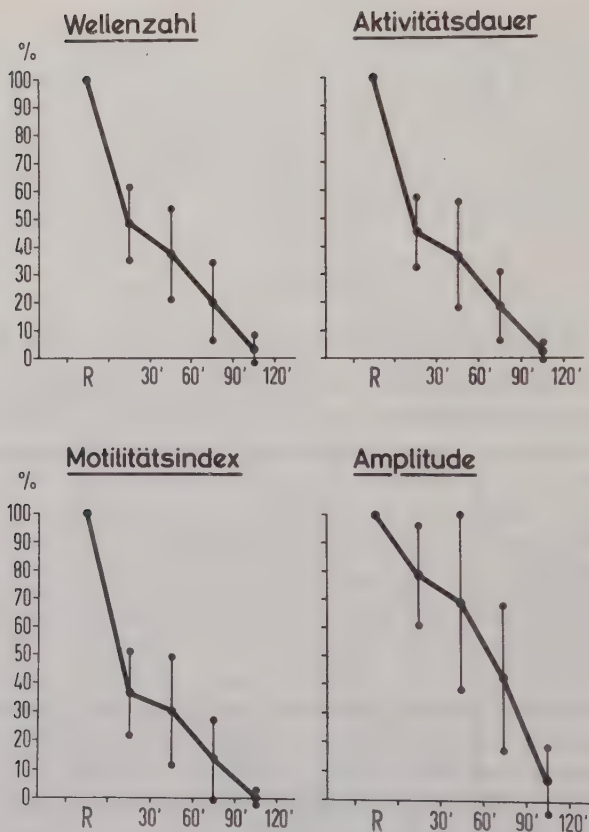


Abb. 6: Verhalten der Motilität (Mittelwerte und 95% Vertrauensgrenzen) während der Halbstundenperioden der Mg-Infusion in % der Ruhemotilität.
 R = Ruhemotilität = 100%. Während der dritten (90') und vierten (120') Halbstundenperiode der Mg-Infusion erfolgte gleichzeitig die Ca-Infusion.

DISKUSSION

Parenteral verabreichtes Calcium mit konsekutiver Hypercalcämie vermag die Wellenzahl und Aktivitätsdauer der Motilität des oberen Rektums und des Colon sigmoideum signifikant zu erhöhen. Eine differenzierte Auswertung der einzelnen Halbstundenperioden der Ca-Infusion ergab, daß diese Motilitätssteigerung nur in der ersten, nicht jedoch in der zweiten halben Stunde der Ca-Infusion signifikant ist. Dieser Unterschied der motorischen Aktivität in den beiden Halbstundenperioden der Ca-Infusion könnte damit erklärt werden, daß unter Calcium die Darmmotilität möglicherweise vermehrt in Perioden auftritt. Hierbei traten häufigere bzw. längere Perioden druckaktiver Motilität während der ersten 30 Minuten der Ca-Infusion auf. Fünf Versuche, in denen der Einfluß akuter Hypercalcämie länger als 60 Minuten beobachtet wurde, zeigten in einer dritten Halbstundenperiode eine wesentliche Erhöhung der Wellenzahl und Aktivitätsdauer gegenüber der zweiten Halbstundenperiode. Somit kann über den Zeitpunkt der größten Motilitätssteigerung während Ca-Infusion auf Grund unserer Versuchsanordnung keine sichere Aussage gemacht werden.

Parenteral verabreichtes Calcium mit konsekutiver Hypercalcämie beeinflußt nicht die durch eine intravenöse Mg-Dauerinfusion gehemmte Darmmotilität.

Eine größere Anzahl von Untersuchungen hat gezeigt, daß dem Calcium folgende Wirkungsmechanismen zugeschrieben werden können:

1. Acetylcholin-Freisetzung: Del Castillo konnte 1953 am Skelettmuskel nachweisen, daß Ca-Ionen einen fördernden Einfluß auf die Freisetzung von ACh. bei Vorliegen elektrischer Aktivität ausüben (13, 14). Gerhards gelang es 1964 zu zeigen, daß am isolierten spontan aktiven Darm bei Erhöhung der Ca-Konzentration über 2 mMol eine Zunahme der ACh-Freisetzung erfolgt - wahrscheinlich auf Grund einer "Förderung des Freisetzungsmechanismus" - (19), und am ru-

higgestellten Darm eine Verminderung der Ca-Konzentration unter 2 mMol die ACh-Freisetzung verringert (20). Obwohl der spontan aktive Darm nur bei Erhöhung und der ruhiggestellte Darm nur bei Verringerung der Ca-Konzentration mit einer Änderung der ACh-Freisetzung reagiert, kann man grundsätzlich annehmen, daß die Freisetzung des Transmitters Acetylcholin von den cholinergen Nervenendigungen durch Ca-Ionen beeinflusst wird (18, 24).

2. Intracelluläre Erregungsausbreitung: In der glatten Muskulatur - in ihr konnte bislang noch kein intracelluläres Membransystem nachgewiesen werden, das ähnlich dem endoplasmatischen Reticulum des Skelettmuskels eine Verteilerrolle bei der Erregungsausbreitung erfüllen könnte - wird "möglicherweise die Kontraktionsauslösung über einen transmembranen Ca-Einstrom gesteuert". Die sich daraus ergebende Erhöhung der Ca-Konzentration in der Muskelzelle könnte dann durch ein direktes Einwirken auf die spezifischen Zellstrukturen zur Auslösung des Kontraktionsprozesses führen (24). Der Anstieg der intracellulären Ca-Ionenkonzentration nach der Membranerregung ist also der Schlüsselfaktor für die Kontraktionseinleitung des Muskels (23). Mit sinkendem Ca-Gehalt wird die Kontraktionsfähigkeit verringert (23, 24).
3. Aktivierung der Muskel-ATP-asen: Schildberg zeigte 1965 am Warmblütermyocard, daß bei erhöhter extracellulärer Ca-Konzentration nach Membrandepolarisation der Gehalt an Kreatinphosphat und Adenosintriphosphat in der Zelle vermehrt reduziert wird, wobei dieser Vorgang proportional der Zunahme der isometrischen Spannungsleistung ist (30). Offenbar beeinflusst Calcium die Muskel-ATP-asen im Sinne einer Aktivierung (30). Die aktivierten ATP-asen "katalysieren dann die hydrolytische Spaltung von ATP und die dabei freiwerdende Energie wird von den kontraktilen Proteinen in mechanische Arbeit umgesetzt" (22). Hierin könnte auch die Erklärung für die bei akuter Hypercalcämie vermehrt periodisch auftretende Darmmotilität liegen. Mög-

licherweise führt die durch Calcium gesteigerte motorische Aktivität während der Aktivitätsperiode zu einer Verarmung an energieliefernden Phosphatverbindungen, was in einer fortschreitenden Verringerung der Wellenamplitude mit anschließendem Erliegen der Motilität resultiert. In der anschließenden Ruheperiode könnten dann die Energiedepots wieder aufgefüllt werden, so daß anschließend eine neue Aktivitätsperiode ablaufen kann (30).

Untersuchungen über die Wirkungsweise des Magnesiums ergaben, daß bei Hypermagnesämie der Einstrom von Ca-Ionen in die Muskelzelle gehemmt, der Auswärtstransport aus der Muskelzelle jedoch nicht beeinflusst wird (32). Ferner übt Magnesium eine curare-ähnliche Depolarisationshemmung - wahrscheinlich bedingt durch Aktivierung der Cholinesterase - auf die postsynaptische Membran aus und hemmt die Acetylcholinfreisetzung (13, 19). Hänze und Klaus schreiben, daß diese verringerte Ach-Freisetzung möglicherweise auf eine Verdrängung des Calciums zurückzuführen ist (22, 24). Das würde bedeuten, daß Calcium den durch Magnesium hervorgerufenen neuromuskulären Block antagonisieren könnte. Dies ist auch von Gerhards (20) und Del Castillo (13) experimentell bestätigt worden. Del Castillo stellte am quergestreiften Muskel durch Zugabe von 3 - 4 mmol/l Calcium die neuromuskuläre Übertragung in Präparaten, bei denen durch eine Ringerlösung mit 15 mmol/l Magnesium ein Block erzeugt worden war, wieder her. Transponiert man dieses Ergebnis auf unsere Versuche, so wäre anzunehmen, daß 700 mg Calcium den motilitätssenkenden Effekt von 880 mg Magnesium - soweit er den neuromuskulären Block betrifft - egalisieren könnte. Da in unseren Versuchen Calcium keine Steigerung der durch Magnesium reduzierten Motilität hervorrief, ist zu diskutieren, ob nicht der durch die Hypermagnesämie gehemmte Einstrom von Ca-Ionen in die Muskelzelle (bei gleichbleibendem Efflux) Ursache der ausbleibenden Motilitätssteigerung ist. Das wäre denkbar, denn Magnesium würde zu einer Verarmung an Calcium in der Muskelzelle führen, was wiederum eine Störung der elektromechanischen Koppelung bedeuten könnte.

Die bei Hypercalcämie beobachteten Aktivitätsperioden weisen in vielen Fällen an beiden Meßpunkten eine unterschiedliche Dauer auf und in einigen Fällen mißt eine Sonde eine Aktivitätsperiode, während die andere motorische Ruhe aufzeigt. Das bedeutet, daß es sich primär um lokale segmentale Kontraktionen handelt. Diese segmentalen Kontraktionen, die Connell als "principal waves" bezeichnet (12) und früher als Wellentyp 2 benannt wurden, sind annähernd isometrisch, d.h. sie bewirken keine Propulsion der Ingesta, sondern kneten sie durch und schieben sie hin und her. Das ist so zu erklären, daß durch starke segmentale Kontraktionen der Ringmuskulatur, die sich im Röntgenbild als Haustren darstellen, das Darmlumen stark eingeengt bzw. verschlossen wird und so ein Entweichen des Darminhaltes aus dem entstandenen Segment erschwert bzw. verhindert wird. Wenn sich nun der die Wand des Segmentes bildende Darmmuskel kontrahiert, wird im Segment eine Druckerhöhung erzeugt (27, 28). Deren Höhe ist abhängig vom Widerstand, den die Haustren dem Entweichen der Ingesta entgegensetzen. Bei völligem Verschuß des Darmlumens wird der Druck im Segment sehr hoch und die Kontraktion der Darmwand annähernd isometrisch sein, da der Kot nicht entweichen kann und so eine Volumenänderung des Darmsegmentes nur in geringem Maß möglich ist. Segmentale Kontraktionen, die mit hohen Drucken einhergehen, zeigen also keine Propulsion der Ingesta in Richtung Anus (10, 8, 9), sondern sie setzen der Vorwärtsbewegung des Darmsbreies einen Widerstand entgegen. Deshalb bedeutet die bei Hypermotilität auftretende Vermehrung der segmentalen Kontraktionen eine verlängerte Verweildauer, eine verlängerte Wasserrückresorption, eine Eindickung des Darminhaltes, d.h. eine Obstipation (3, 8, 9, 12, 31).

So sahen wir auch bei Patienten, die angaben, verstopft zu sein, unter Ruhebedingungen eine erhöhte-, bei Patienten jedoch, die unter Diarrhoe litten oder mit Laxantien behandelt wurden, eine verringerte motorische Aktivität (8, 10, 11). Der Transport des Darminhaltes wird wohl zum großen Teil durch annähernd isotone Kontraktionen bewirkt (4, 28), da

hier durch analwärts gerichtete Erschlaffung ein Widerstand fehlt, der einen großen intraluminalen Druckanstieg bewirken könnte (8, 27). Diese isotonen Kontraktionen können aber bei Motilitätsmessungen mit kleinen Ballons nur dann erfaßt werden, wenn sie den Ballon berühren, verformen und so seinen Innendruck verändern.

Erkrankungen wie Hyperparathyreoidismus, D-Hypervitaminose, Bronchial- und Ovarialcarcinom, Hypernephrom, Knochenmetastasen, Morbus Boeck und andere können mit einer Hypercalcämie einhergehen (25). Unsere Versuche ergaben bei akuter Hypercalcämie eine gesteigerte motorische Aktivität im oberen Rektum und Sigma, ein Motilitätsmuster, das auch obstipierte Patienten zeigen. Es ist daher zu diskutieren, ob die bei diesen Erkrankungen auftretende Obstipation in der Hypercalcämie begründet liegt, zumal da die idiopathische Hypercalcämie ebenfalls eine Obstipation hervorrufen kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß akuter Hypercalcämie auf die druckaktive Motilität in Ruhe und während Mg-Infusion wurde bei insgesamt 26 Probanden durch endoluminale Manometrie im Rektum und Sigma untersucht.

Eine 5%ige Fruktoselösung - intravenös infundiert - führte zu keiner signifikanten Änderung der Rektum- und Sigmamotilität. Hingegen zeigte eine intravenöse Ca-Dauerinfusion mit konsekutiver Hypercalcämie eine Steigerung der Wellenzahl und Aktivitätsdauer der druckaktiven Ruhemotilität. Während der Ca-Infusion verlief die motorische Aktivität des Darmes vorwiegend in Perioden.

Bei vorangegangener und gleichzeitiger Mg-Dauerinfusion mit konsekutiver Hypermagnesiämie konnte ein Einfluß akuter Hypercalcämie auf die intestinale Motilität nicht festgestellt werden. Der physiologisch-pharmakologische Wirkungsmechanismus des Calciums wird diskutiert.

LITERATUR

1. Barreras, R.F. and R.M.Donaldson:
Effects of induced hypercalcemia on human gastric secretion.
Gastroenterology 52:670-675 (1967)
2. Barreras, R.F.:
Stimulation of human gastric secretion by calcium.
Gastroenterology 52:177 (1967)
3. Bloom, A.A., P.LoPresti and J.T.Farrar:
Motility of the intact human colon.
Gastroenterology 54:232-240 (1968)
4. Brody, D.A. and J.P.Quickly:
Intralumen pressures of the stomach and duodenum in health
and disease.
Gastroenterology 54:768-769 (1968)
5. Christensen, J., H.P.Schedl and J.A.Clifton:
The small intestinal basic electrical rhythm (slow wave)
frequency gradient in normal men and in patients with a
variety of diseases.
Gastroenterology 50:309-315 (1966)
6. Christensen, J., J.A.Clifton and H.P.Schedl:
Variations in the frequency of the human duodenal basic
electrical rhythm in health and disease.
Gastroenterology 51:200-206 (1966)
7. Connell, A.M.:
The motility of the pelvic colon.
I. Motility in normals and in patients with asymptomatic
duodenal ulcer.
Gut 2:175-186 (1961)
8. Connell, A.M.:
The motility of the pelvic colon.
II. Paradoxical motility in diarrhoea and constipation.
Gut 3:342-348 (1962)

9. Connell, A.M.:
The motility of the pelvic colon.
IV. Abdominal pain associated with colonic hypermotility after meals.
Gut 6:105-112 (1965)
10. Connell, A.M.:
The assessment of drugs on intestinal motility.
Tijdschrift voor Gastro-Enterologie 9:38-49 (1966)
11. Connell, A.M.:
Problems of methodology and interpretation, and analysis of records.
Amer.J.Dig.Dis.13:397-405 (1968)
12. Davenport, H.W.:
Physiology of the digestive tract.
S:69-73, 2nd Ed., Year Book Medical Publ., Chicago 1966
13. Del Castillo, J. and L.Engbaek:
The nature of the neuromuskular block produced by magnesium.
J.Physiol. (Lond.) 124:370-384 (1954)
14. Del Castillo, J. and B.Katz:
The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings.
J.Physiol. (Lond.) 124:553-559 (1954)
15. Douglas, W.W. and A.M.Poisner:
The influence of calcium on the secretory response of the submaxillary gland to acetylcholine or to noradrenaline.
J.Physiol. (Lond.) 165:528-541 (1963)
16. Douglas, W.W. and R.P.Rubin:
The mechanism of catecholamine release from the adrenal medulla and the role of calcium in stimulus-secretion coupling.
J.Physiol. (Lond.) 167:288-310 (1963)
17. Farrar, J.T. and J.S.Bernstein:
Recording of intraluminal gastrointestinal pressures by a radiotelemetrizing capsule.
Gastroenterology 54:770-771 (1968)

18. Fex, J.:
Calcium action at an inhibitory synapse.
Nature 213:1233-1234 (1967)
19. Gerhards, K.-P., M.Röttcher und R.W.Straub:
Wirkung von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von
Acetylcholin am spontan aktiven Darm.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 279:239-250 (1964)
20. Gerhards, K.-P., M.Röttcher und R.W.Straub:
Wirkung von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von
Acetylcholin am ruhiggestellten Darm.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 279:251-264 (1964)
21. Goodman, E.N., C.A.Flood, B.T.Sandler and M.R.Sullivan:
A method of studying motility in the esophagus by recording
electrical potentials.
Amer.J.Dig.Dis. 11:958-962 (1966)
22. Hänze, S.:
Der Magnesiumstoffwechsel.
Physiologie und Klinik, S.28, Thieme, Stuttg. 1962
23. Imai, S., K.Takrda:
Calcium and Contraction of heart and smooth muscle.
Nature 213:1044-1045 (1967)
24. Klaus, W. und H.Lüllmann:
Calcium als intracelluläre Überträgersubstanz und die mög-
liche Bedeutung dieses Mechanismus für pharmakologische
Wirkungen.
Klin.Wschr. 42:253-259 (1964)
25. Ottenjann, R.:
Das peptische Geschwür beim primären Hyperparathyreoidismus.
Dtsch.med.Wschr. 88:564-567 (1963)
26. Ottenjann, R., F.Widmaier und L.Demling:
Hypercalcämie und Magensekretion.
Klin.Wschr. 41:717-719 (1963)

27. Painter, N.S., S.C.Truelove, G.M.Ardran and M.Tuckey:
Segmentation and localization of intraluminal pressures
in the human colon, with special reference to the patho-
genesis of colonic diverticula.
Gastroenterology 49:169-177 (1965)
28. Painter, N.S., S.C.Truelove, G.M.Ardran and M.Tuckey:
Segmentation and localization of intraluminal pressures
in the human colon, with special reference to the patho-
genesis of colonic diverticula.
Gastroenterology 54:778-780 (1968)
29. Painter, N.S. and D.Obst:
The correlation of the pressures in the human colon with
the shape of the colonic lumen as shown by cineradiogra-
phy combined with simultaneous pressure recording.
Amer.J.Dig.Dis 13:468-479 (1968)
30. Schildberg, F.W. und A.Fleckenstein:
Die Bedeutung der extracellulären Calciumkonzentration
für die Spaltung von energiereichem Phosphat in ruhendem
und tätigem Myokardgewebe.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 283:137-150 (1965)
31. Texter, E.C.:
Pressure and transit in the small intestine.
Amer.J.Dig.Dis. 13:443-454 (1968)
32. Wallach, S., J.V.Bellavia, D.L.Reizenstein and P.J.Gampomia:
Tissue distribution and transport of electrolytes Mg^{28} and
 Ca^{47} in Hypermagnesemia.
Metabolism 14:451-464 (1967)

LEBENS LAUF

Am 19. Oktober 1941 wurde ich, Eckart Düker, Sohn des Frauenarztes Dr. med. Robert Düker und seiner Ehefrau Käthe Düker, geb. Juszatz, in Bad Polzin geboren.

In Steinhöring - Oberbayern, anschließend in Lauf/Pegn. besuchte ich von 1947-1952 die Volksschule und in Nürnberg das humanistische Gymnasium, an dem ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Von Oktober 1962 bis März 1964 leistete ich bei der Bundeswehr meine Dienstzeit ab. Ab Sommersemester 1964 studiere ich mit Ausnahme des Sommersemesters 1967, in dem ich an der Universität Wien immatrikuliert war, Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

